

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BENZOXAZINE COMPOUND

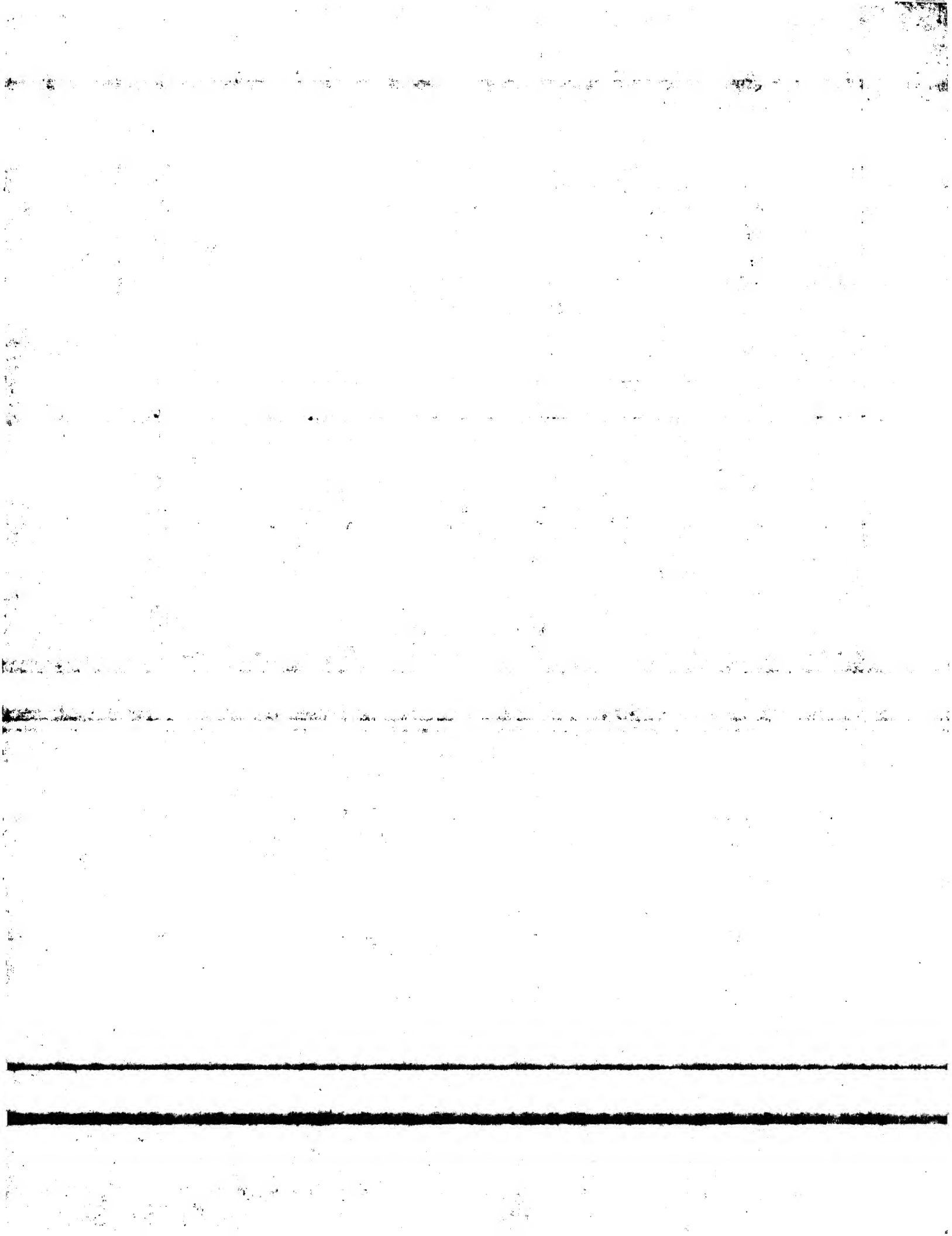
Patent Number: JP7242663
Publication date: 1995-09-19
Inventor(s): KAWAKITA TAKESHI; others: 04
Applicant(s): YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD
Requested Patent: ☐ JP7242663
Application Number: JP19940031641 19940301
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D413/04; A61K31/535; C07D417/04; C07D513/04
EC Classification:
Equivalents: JP3362494B2

Abstract

PURPOSE:To provide the novel compound having a phospholipase A2-inhibiting action, an interleukin-1 production-inhibiting action and a carageening podedema- inhibiting action, and useful for treating and preventing allergic diseases, inflammatory diseases, ischemic angiopathy, etc.

CONSTITUTION:This compound is expressed by formula I (R<1> is H, benzoyl, etc.; R<2> is H, halogen, etc.; R<3>, R<4> are H, alkyl; Het is 2-aminothiazol-4-yl, 5- ethoxycarbonyl-4-phenylthiazol-2-yl, etc.), e.g. 4-acetyl-8-(2-aminothiazol-4-yl)-6- chloro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine hydrobromide. The compound is obtained e.g. by brominating a compound of formula II (R<13> is H, carboxyl, etc.) with bromine in chloroform and subsequently reacting the reaction product with a compound of formula II [R<7> is alkyl, phenyl, etc., and R<8> is =N-R<9> (R<9> is phenyl, etc.), or R<7> is H and R<8> is alkyl, amino, etc.] in ethanol.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-242663

(43) 公開日 平成7年(1995)9月19日

(51) IntCl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 413/04	2 6 5			
	2 3 3			
	2 4 9			
	2 6 3			
A 6 1 K 31/535	A B E			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-31641	(71) 出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22) 出願日	平成6年(1994)3月1日	(72) 発明者	川北 武志 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社創薬研究センター内
		(72) 発明者	黒坂 孝信 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社創薬研究センター内
		(72) 発明者	室岡 貴広 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社創薬研究センター内
		(74) 代理人	弁護士 高宮城 勝

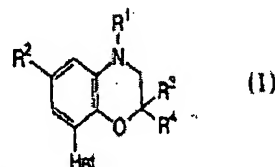
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサジン化合物

(57) 【要約】

【構成】 一般式

【化1】



(式中、R¹ は水素、アルキル、アルカノイル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、シナモイル、置換シナモイル、フェノキシアルキルなどを、R² は水素、塩素、水酸基、アルキル、アルコキシ、フェノキシアルコキシ、(N-アセチル-N-ヘキシル) アミノなどを、R³、R⁴ は水素、アルキルを、Het は5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イルなどを示す。) で表されるベンゾオキサジン化合物またはその塩。

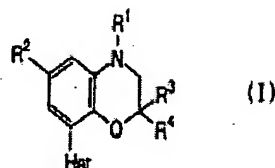
【効果】 PLA2 阻害作用、IL-1 産生抑制作用お

よびカラゲニン浮腫抑制作用を有し、アトピー性疾患などのアレルギー性疾患、気管支喘息、関節炎、肺炎などの各種炎症性疾患、虚血性血管障害、敗血症の治療薬および予防薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

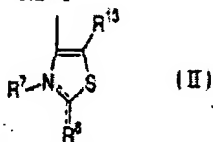
【化 1】



（式中、R1 は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアルカノイル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、シンナモイル、置換シンナモイルまたはフェノキシアルキルを示す。R2 は水素、ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシ、フェノキシアルコキシまたは式

—N(R5)(R6)（式中、R5 はアルキルまたはフェノキシアルキルを示し、R6 はアルカノイルを示す。）により表される基を示す。R3、R4 は同一または異なって水素またはアルキルを示す。Het は式

【化 2】



（式中、R7 は無置換、アルキル、フェニルまたは置換フェニルを示し、R7 がアルキル、フェニルまたは置換フェニルのとき、R7 が結合した窒素-炭素間の点線を伴う結合部位は一重結合を、R8 は式

—N—R9（式中、R9 はアルキル、フェニルまたは置換フェニルを示す。）を示し、R7 が無置換のとき、R7 が結合した窒素-炭素間の点線を伴う結合部位は二重結合を、R8 はアルキル、アミノ、グアニジノまたは式

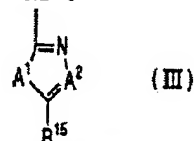
—NH—R10（式中、R10 はアルキル、ピペリジル、置換ピペリジル、アルケニル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、アミノまたは式

—(CH2)m—N(R11)(R12)（式中、m は 1～3 の整数を示し、R11、R12 は同一または異なってアルキルを示すか、R11 と R12 が隣接する窒素原子とともに結合して複素環を形成する基を示し、当該複素環は置換基を有していてもよい。）により表される基を示す。）により表される基を示すか、または R7 が結合した窒素-炭素間の点線を伴う結合部位が一重結合を示し、R7 と R8 が一緒になって式

—(CH2)p—N=（式中、p は 2 または 3 の整数を示す。）により表される窒素含有アルキレン鎖で環を形成する基を示す。R13

は水素、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。）により表される基を示すか、または式

【化 3】



（式中、A1 は酸素原子、硫黄原子または NH を示し、A2 は窒素原子あるいは式

C—R14（式中、R14 は水素、アルキル、フェニルまたは置換フェニルを示す。）を示し、R15 は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。）により表される基を示す。）により表されるベンゾオキサジン化合物またはその製薬上許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ホスホリパーゼ A2（以下、PLA2 という）阻害作用、インターロイキン-1（以下、IL-1 という）産生抑制作用およびカラゲニン足浮腫抑制作用を有する医薬品として有用な新規なベンゾオキサジン化合物またはその製薬上許容し得る塩に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】 特開平 2-28182 号公報により、5-HT3 受容体遮断作用を有し、制吐剤として用いられるベンゾオキサジン化合物が知られている。ところで、プロスタグランジン、ロイコトリエンあるいはトロンボキサンなどの生理活性脂質は生体の恒常性維持のための調節的な働きを果たしているだけでなく、その異常産生が様々な疾患、たとえばアレルギー、喘息および炎症などに直接関わっていると考えられている。PLA2 はグリセロリン脂質のグリセロール骨格の 2 位に存在する脂肪酸エステル結合を加水分解する酵素であり、これら生理活性脂質の前駆体であるアラキドン酸を膜リン脂質から遊離させる反応を触媒する。この反応のステップは一連の生理活性脂質産生過程の律速段階であることが知られている。

【0003】 最近、IL-1 が PLA2 の遺伝子発現を促進して PLA2 を誘導したり、実験動物を用いた炎症モデルや慢性関節リウマチなどのヒト炎症性疾患局所に細胞外 PLA2 活性が見出されたことから、炎症の場における PLA2 の役割が注目されている。一方、抗炎症剤はグルココルチコイドなどのステロイド剤とインドメタシン、ジクロフェナックなどの非ステロイド性抗炎症剤とに大別される。ステロイド剤は、臨床的に最も強力

な抗炎症剤である。その作用発現のメカニズムは、PLA2を阻害する蛋白の生成を誘発することによってアラキドン酸の遊離を抑制し、抗炎症作用を発揮するとされている。しかし、重篤な副作用のため、その臨床応用は制限されている。非ステロイド性抗炎症剤は、現在広く用いられているが、ステロイド剤に比べて作用が弱く、腎臓障害などの副作用が問題とされている。

【0004】最近のPLA2阻害剤の研究によれば、PLA2には低分子量I型とII型および高分子量のサブタイプがあり、胃粘膜にあるPLA2は膵臓のそれと同一であって、低分子量I型のPLA2であることが証明されており、かつ炎症に関わっている酵素は他の組織で見出される低分子量II型のものであるといわれている。したがって、低分子量II型PLA2を選択的に阻害する化合物には、胃腸肝臓障害などのステロイド剤特有の副作用を持たず、安全で強い抗炎症作用が期待できると考えられる。また、PLA2を阻害する化合物は、特開平3-258749号公報、特開平4-49236号公報、特開平4-49237号公報などにより虚血性血管障害、敗血症にも有効であることが知られている。

【0005】今日までに知られているPLA2阻害剤としては、合成品ではメバクリン、p-プロモフェナシルプロミドなどが、また天然物では、海綿由来のマノアライド、青カビ由来のプラスタチン、細菌由来のプリバスタチンなどがある。しかしこれらの抗炎症作用は、非ステロイド系抗炎症剤と比べて弱く、作用の特異性にも問題があり、抗炎症剤としての実用性に乏しい。

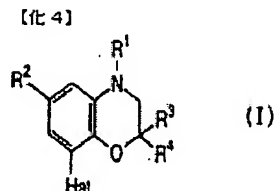
【0006】したがって、強力な低分子量II型PLA2阻害剤の開発が切望されており、本発明の目的は炎症性疾患、アレルギー性疾患、アナフィラキシーショックなどに極めて有効かつ安全な薬剤になり得ると考えられている低分子量II型PLA2の活性を選択的に抑制する化合物を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、低分子量II型PLA2阻害作用、IL-1産生抑制作用およびカラゲニン足浮腫抑制作用を示し、かつ医薬として有用な物質を創製すべく鋭意研究を重ねた結果、ある種のベンゾキサン化合物がその目的を達することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0008】すなわち、本発明は一般式

【0009】

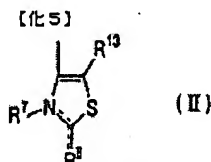


【0010】【式中、R1は水素、アルキル、置換基を

有していてもよいアルカノイル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、シンナモイル、置換シンナモイルまたはフェノキシアルキルを示す。R2は水素、ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシ、フェノキシアルコキシまたは式-N(R5)(R6)

【式中、R5はアルキルまたはフェノキシアルキルを示し、R6はアルカノイルを示す。】により表される基を示す。R3、R4は同一または異なって水素またはアルキルを示す。Hは式

【0011】



【0012】【式中、R7は無置換、アルキル、フェニルまたは置換フェニルを示し、R7がアルキル、フェニルまたは置換フェニルのとき、R7が結合した窒素-炭素間の点線を伴う結合部位は一重結合を、R8は式

=N-R9

【式中、R9はアルキル、フェニルまたは置換フェニルを示す。】を示し、R7が無置換のとき、R7が結合した窒素-炭素間の点線を伴う結合部位は二重結合を、R8はアルキル、アミノ、グアニジノまたは式

-NH-R10

【式中、R10はアルキル、ピペリジル、置換ピペリジル、アルケニル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、アミノまたは式

-(CH2)m-N(R11)(R12)

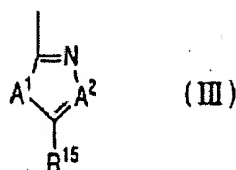
【式中、mは1-3の整数を示し、R11、R12は同一または異なってアルキルを示すが、R11とR12が隣接する窒素原子とともに結合して複素環を形成する基を示し、当該複素環は置換基を有していてもよい。】により表される基を示す。】により表される基を示すが、またはR7が結合した窒素-炭素間の点線を伴う結合部位が一重結合を示し、R7とR8が一緒になって式

-(CH2)p-N=

【式中、pは2または3の整数を示す。】により表される窒素含有アルキレン鎖で環を形成する基を示す。R13は水素、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。】により表される基を示すが、または式

【0013】

【化6】



【0014】(式中、A1は酸素原子、硫黄原子またはNHを示し、A2は窒素原子あるいは式C—R14

(式中、R14は水素、アルキル、フェニルまたは置換フェニルを示す。)を示し、R15は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。)により表される基を示す。)により表されるベンゾキサジン化合物またはその製薬上許容し得る塩に関する。

【0015】本明細書において、R1におけるアルキルとは、炭素数1〜8個、好ましくは炭素数1〜6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルを示し、特にメチル、ヘキシルが好ましい。R1における置換基を有していてもよいアルカノイルとは、置換基としてフェニルあるいはフェニル核上にハロゲン(フッ素、塩素、臭素など)、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、炭素数1〜4個のアルキル(前記と同義)、炭素数1〜4個のアルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなど)などから任意に選ばれる1〜3個の置換基を有するフェニルにより置換されていてもよい炭素数2〜7個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、好ましい置換基としてはフェニルあるいは水酸基、炭素数1〜4個のアルコキシから選ばれる1〜3個の置換基を有するフェニルであって、たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、2-フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、4-フェニルブチリル、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)アセチル、2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)アセチル、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオニル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオニルを示し、特にアセチル、ヘプタノイル、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオニル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオニルが好ましい。

【0016】R1における置換ベンゾイルとは、フェニル核上にハロゲン(前記と同義)、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、炭素数1〜4個のアルキル(前記と同義)、炭素数1〜4個のアルコキシ(前記と同義)などから任意に選

ばれる1〜3個の置換基を有するベンゾイルを示し、好ましい置換基としては水酸基、炭素数1〜4個のアルコキシであり、特に水酸基、メトキシが好ましく、その具体例としては、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、3, 4-ジメトキシベンゾイル、3-ヒドロキシベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、3, 4-ジヒドロキシベンゾイルなどがある。特に4-メトキシベンゾイルが好ましい。

【0017】R1における置換シンナモイルとは、フェニル核上にハロゲン(前記と同義)、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、炭素数1〜4個のアルキル(前記と同義)、炭素数1〜4個のアルコキシ(前記と同義)などから任意に選ばれる1〜3個の置換基を有するシンナモイルを示し、好ましい置換基としては水酸基、メチルスルホニル、炭素数1〜4個のアルコキシであり、その具体例としては、3-ヒドロキシシンナモイル、4-ヒドロキシシンナモイル、3-メトキシシンナモイル、4-メトキシシンナモイル、4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナモイル、3-ヒドロキシ-4-メトキシシンナモイル、3, 4-ジメトキシシンナモイル、3, 4-ジヒドロキシシンナモイル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシシンナモイル、4-メチルスルホニルシンナモイルなどがある。

【0018】R1におけるフェノキシアルキルとは、炭素数1〜4個のアルキル(前記と同義)にフェノキシが置換したものであって、たとえばフェノキシメチル、2-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピル、4-フェノキシブチルを示し、特に2-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピルが好ましい。R2におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、特に塩素が好ましい。

【0019】R2におけるアルキルとは、炭素数1〜6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)であって、特にヘキシルが好ましい。R2におけるアルコキシとは、炭素数1〜6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであって、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシを示し、特にメトキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシが好ましい。

【0020】R2におけるフェノキシアルコキシとは、炭素数1〜4個のアルコキシ(前記と同義)にフェノキシが置換したものであって、たとえばフェノキシメトキシ、2-フェノキシエトキシ、3-フェノキシプロポキシ、4-フェノキシブトキシを示し、特にフェノキシメトキシ、3-フェノキシプロポキシが好ましい。R5におけるアルキルとは、炭素数1〜6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)であって、特にヘキシルが好ましい。

【0021】R5におけるフェノキシアルキルとは、R1におけるフェノキシアルキルと同義であり、特にフェノキシメチルが好ましい。R6におけるアルカノイルとは、炭素数2～5個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであって、たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイルを示し、特にアセチルが好ましい。

【0022】R3、R4におけるアルキルとは、炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であって、特にメチル、エチル、プロピル、ブチルが好ましい。R7におけるアルキルとは、炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であって、特にメチル、エチルが好ましい。

【0023】R7における置換フェニルとは、フェニル核上にハロゲン（前記と同義）、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1～4個のアルコキシ（前記と同義）などから任意に選ばれた1～3個の置換基を有するフェニルを示し、好ましい置換基としてはハロゲン、水酸基、炭素数1～4個のアルコキシであり、その具体例としては4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニルなどがあげられ、特に4-メトキシフェニルが好ましい。

【0024】R8におけるアルキルとは、炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）であって、特にメチルが好ましい。R9におけるアルキルとは、R7におけるアルキルと同義である。R9における置換フェニルとは、R7における置換フェニルと同義である。R10におけるアルキルとは、炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であり、特にエチルが好ましい。

【0025】R10における置換ビベリルとは、ビベリジン環の窒素原子に炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）、フェニル、アラキル（ベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなど）などの置換基を有するビベリルを示し、好ましくは炭素数1～4個のアルキル、アラキルであり、特にメチル、2-フェネチルが好ましい。その具体例としては、1-メチル-4-ビベリル、1-（2-フェネチル）-4-ビベリルなどがあげられる。

【0026】R10におけるアルケニルとは、炭素数2～5個の直鎖または分枝鎖状のアルケニルであって、たとえばビニル、アリル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、ペンテニルなどがあげられ、特にアリルが好ましい。R10における置換フェニルとは、R7、R9における置換フェニルと同義である。

【0027】R10におけるアラキルとは、炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）にフェニルが置換したものであって、たとえばベンジル、1-フェネチル、2-

フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルを示し、特に2-フェネチルが好ましい。R10における置換アラキルとは、フェニル核上にハロゲン（前記と同義）、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1～4個のアルコキシ（前記と同義）などから任意に選ばれた1～3個の置換基を有するアラキルを示し、好ましい置換基としては水酸基、炭素数1～4個のアルコキシであり、特に水酸基が好ましく、その具体例としては2-（3, 4-ジヒドロキシフェニル）エチル、2-（3, 4-ジメトキシフェニル）エチルなどがあげられる。

【0028】R10における置換ベンゾイルとは、R1における置換ベンゾイルと同義である。R11、R12におけるアルキルとは、炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であって、特にメチル、エチルが好ましい。

【0029】R11、R12が隣接する窒素原子とともに結合して複素環を形成する基とは、たとえば1-ピロリジン、ピペリジン、1-ピペラジン、1-ホモピペラジン、モルホリンを示し、これらのうち好ましくはピペリジン、モルホリンである。さらに、当該複素環には炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1～4個のアルコキシ（前記と同義）、水酸基などの置換基を有していてもよく、好ましい置換基としては炭素数1～4個のアルキルであり、特にメチルが好ましく、その具体例としては4-メチルピペリジンなどがあげられる。

【0030】R10における式

- (CH₂)_mN (R11) (R12)

により表される基の具体例としては、3-モルホリノプロピル、3-（4-メチルピペリジン）プロピル、2-ジエチルアミノエチルなどがあげられる。R13におけるカルボキシアルキルとは、炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）にカルボキシが置換したものであって、たとえばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチルを示し、特にカルボキシメチルが好ましい。

【0031】R13におけるアルコキシカルボニルにおけるアルコキシとは、炭素数1～4個のアルコキシ（前記と同義）であって、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルを示し、特にエトキシカルボニルが好ましい。

【0032】R13におけるアルコキシカルボニルアルキルとは、炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）にアルコキシカルボニル（前記と同義）が置換したものであって、たとえばメトキシカルボニルメチル、2-（メト

キシカルボニル) エチル、3- (メトキシカルボニル) プロピル、4- (メトキシカルボニル) ブチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチルを示し、特にエトキシカルボニルメチルが好ましい。

【0033】 He t が式 (11) の具体例としては、2-アミノチアゾール-4-イル、2-グアニジノチアゾール-4-イル、5, 5-ジヒドロイミダゾ (2, 1-b) チアゾール-3-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、2-ヒドラジノチアゾール-4-イル、3-メチル-2-メチルイミノ-4-チアゾリン-4-イル、3-フェニル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン-4-イル、2-ベンゾイルアミノチアゾール-4-イル、2- (2-ジエチルアミノエチル) アミノチアゾール-4-イル、2- (1-メチル-4-ピペリジル) アミノチアゾール-4-イル、2-エトキシカルボニルメチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ (2, 1-b) チアゾール-3-イル、2-エチルアミノチアゾール-4-イル、2- (4-ピペリジル) アミノチアゾール-4-イル、2- (1- (2-フェネチル) -4-ピペリジル) アミノチアゾール-4-イル、2-アリルアミノチアゾール-4-イル、2-フェニルアミノチアゾール-4-イル、2- (4-メトキシフェニル) アミノチアゾール-4-イル、2- (2-フェネチル) アミノチアゾール-4-イル、2- (2- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチル) アミノチアゾール-4-イル、2- (4-メトキシベンゾイル) アミノチアゾール-4-イル、2- (3- (4-メチルピペリジノ) プロピル) アミノチアゾール-4-イル、3- (4-メトキシフェニル) -2- (4-メトキシフェニル) イミノ-4-チアゾリン-4-イル、6, 7-ジヒドロ-5H-チアゾロ (3, 2-a) ピリミジン-3-イル、2-カルボキシ-5, 6-ジヒドロイミダゾ (2, 1-b) チアゾール-3-イル、2-カルボキシメチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ (2, 1-b) チアゾール-3-イル、2-エトキシカルボニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ (2, 1-b) チアゾール-3-イルなどがあげられる。

【0034】 R14におけるアルキルとは、炭素数1~6個、好ましくは炭素数1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル (前記と同義) であり、特にメチルが好ましい。R14における置換フェニルとは、R7、R9、R10における置換フェニルと同義である。R15におけるアルキルとは、炭素数1~6個、好ましくは炭素数1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル (前記と同義) であり、特にメチルが好ましい。

【0035】 R15におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1~4個のアルキル (前記と同義) にヒドロキシが置換したものであって、たとえばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒド

ロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルを示し、特にヒドロキシメチルが好ましい。R15におけるカルボキシアルキルとは、R13におけるカルボキシアルキルと同義である。

【0036】 R15におけるアルコキシカルボニルとは、R13におけるアルコキシカルボニルと同義である。R15におけるアルコキシカルボニルアルキルとは、R13におけるアルコキシカルボニルアルキルと同義である。He t が式 (11) の具体例としては、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、5-エトキシカルボニル-4-メチルチアゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルチアゾール-2-イル、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル、5-カルボキシ-4-メチルチアゾール-2-イル、5-カルボキシ-4-メチルイミダゾール-2-イル、5-ヒドロキシメチル-4-メチルチアゾール-2-イル、5-カルボキシメチル-4- (4-メトキシフェニル) チアゾール-2-イルなどがあげられる。

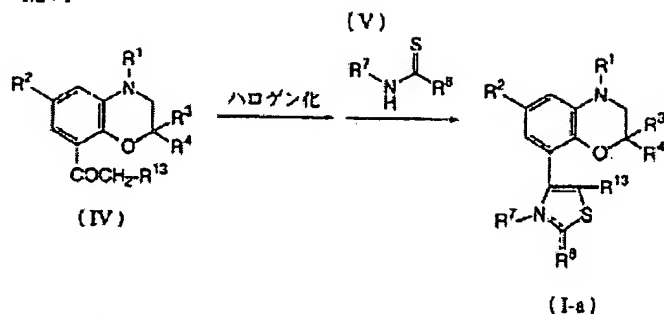
【0037】 本発明化合物の製法上許し得る塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、没食子酸塩、ピクリン酸塩、炭酸塩、アスコルビン酸、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩などの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ベンジルアミン塩、エタノールアミン塩などのアミン塩 (4級アンモニウム塩も含む)、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、アルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などのアミノ酸塩などがあげられる。また、本発明化合物は水和物 (1水和物、1/2水和物、3/2水和物など)、溶媒和物であってもよい。

【0038】 本発明化合物に不斉炭素が存在する場合、ラセミ体、光学異性体またはジアステレオ異性体として存在する。また、幾何異性体が存在する場合、シス体、トランス体またはそれらの混合物として存在するが、本発明はこれらすべてを含む。本発明のベンゾオキサジン化合物は、以下の方法により製造することができる。

方法1: 一般式 (1) において、He t が式 (11) に

より表される基である化合物は、下記の方法により合成することができる。【化7】

【0039】



【0040】(式中、各記号は前記と同様である。)すなわち、化合物(IV)に適當な溶媒中、ハロゲン化を行い、次いで化合物(V)を適當な溶媒中で反応させることにより製造される。化合物(IV)のハロゲン化に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ベンゼン、ピリジン、酢酸、水などがあげられ、特にクロロホルムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0~100℃、好ましくは30~50℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは1~3時間である。ハロゲン化に用いられるハロゲン化剤としては、塩素、臭素などのハロゲン、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン、五臭化リンなどがあげられ、好ましくは塩素、臭素などのハロゲンであり、特に臭素が好ましい。得られたハロゲン化物は、単離精製せずに次の反応に用いることができる。化合物(V)との反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどがあげられ、特にエタノールが好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは4~8時間である。

【0041】また、R1が特に水素である場合、必要に応じて化合物(IV)を適當な溶媒中、塩基の存在下で塩化アセチル、塩化ベンゾイルなどを作用させてアミノ基を保護した後ハロゲン化を行い、酸または塩基で脱保護した後、化合物(V)と反応させることにより製造することができる。アミノ基の保護に用いられる溶媒とし

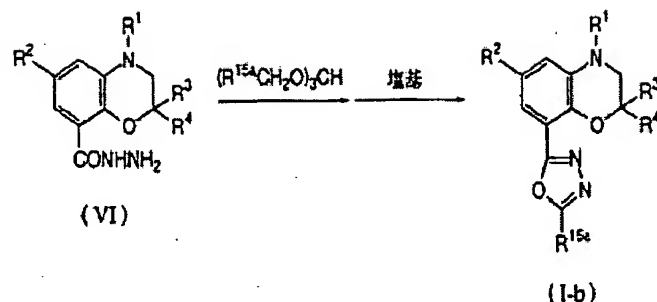
ては、水、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはその混合物などがあげられ、特に水-クロロホルムの混液が好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどがあげられ、特に炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常-20~50℃、好ましくは-10~10℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常10分~12時間、好ましくは30分~3時間である。

【0042】脱保護に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはその混合物などがあげられ、特にエタノールが好ましい。用いられる酸としては塩酸が好ましく、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど、好ましくは水酸化ナトリウムである。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは2~5時間である。

方法2：一般式(1)において、Hetが式(111)により表される基中、A1が酸素原子、A2が窒素原子である化合物は、下記の方法により合成することができる。

【0043】

【化8】

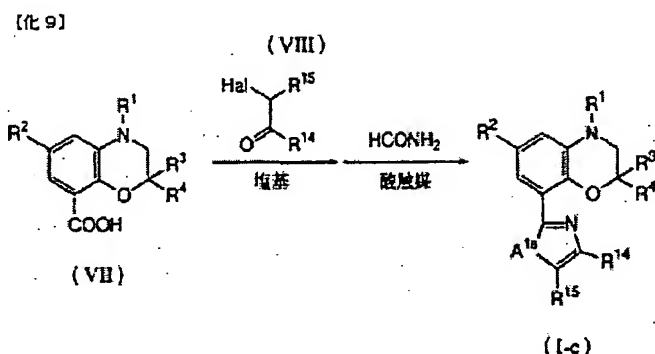


【0044】(式中、R^{15a}は水素、アルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)
すなわち、化合物(VI)を適当な溶媒中、オルトエステルと反応させた後、次いで塩基と処理することにより製造される。オルトエステルとの反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどがあげられ、特にメタノールが好ましい。使用されるオルトエステルとしては、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル、オルトギ酸トリプロピルなどがあげられ、特にオルトギ酸トリエチルが好ましい。使用される塩基としては、カリウム第3級ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどがあげられ、特にカリウム第3級ブト

キシドが好ましい。塩基処理は溶媒中で行うのがよく、そのような溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどがあげられ、特にブタノールが好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは2~4時間である。

方法3：一般式(I)において、Hetが式(III)により表される基中、A¹が酸素原子またはNH、A²がC-R¹⁴(R¹⁴は前記と同義である。)である化合物は、下記の方法により合成することができる。

【0045】



【0046】(式中、Halは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、A^{1a}は酸素原子またはNHを示し、他の記号は前記と同義である。)

すなわち、化合物(VII)と化合物(VIII)を適当な溶媒中、塩基の存在下でエステル化させた後、生成するエステル化合物を酸触媒の存在下でホルムアミドにて閉環することにより製造される。

【0047】エステル化に用いられる溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチルなどがあげられ、特にジメチルホルムアミドが好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナ

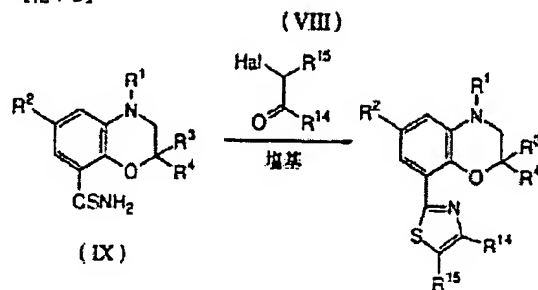
トリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどがあげられ、特に炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0~100℃、好ましくは50~80℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~12時間、好ましくは1~3時間である。閉環反応に用いられる酸触媒としては、塩酸、硫酸、リン酸などがあげられ、特に硫酸が好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常50~150℃、好ましくは100~140℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常10分~5時間、好ましくは20分~1時間である。

【0048】本反応では、A^{1a}が酸素原子とNHとの混合物で得られるが、酸触媒の存在下ではA^{1a}が酸素原子

である化合物が優先的に生成する。得られた混合物は再結晶、クロマトグラフィーを適宜組合せることによって分離することができる。

方法4：一般式(1)において、Hetが式(111)により表される基中、A1が硫黄原子、A3がC-R14

【化10】



【0050】(式中、各記号は前記と同様である。)すなわち、化合物(IX)を適当な溶媒中、化合物(V111)と反応させることにより製造される。本反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどがあげられ、特にエタノールが好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温

(R14は前記と同様である。)である化合物は、下記の方法により合成することができる。

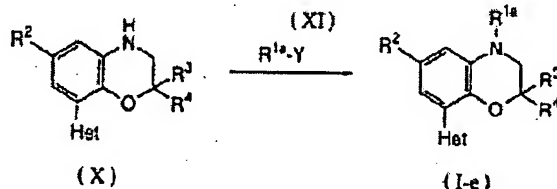
【0049】

度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは1~5時間である。

方法5：化合物(1)において、R1が水素以外の基を有する化合物は、下記の方法で製造することができる。

【0051】

【化11】



【0052】(式中、R1aは水素を除くR1を示し、Yはハロゲン(前記と同様)などの脱離基を示し、他の記号は前記と同様である。)

すなわち、化合物(X)を適当な溶媒中、塩基の存在下で化合物(X1)と反応させることにより製造される。

【0053】本反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられ、特にジメチルホルムアミドが好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、カ

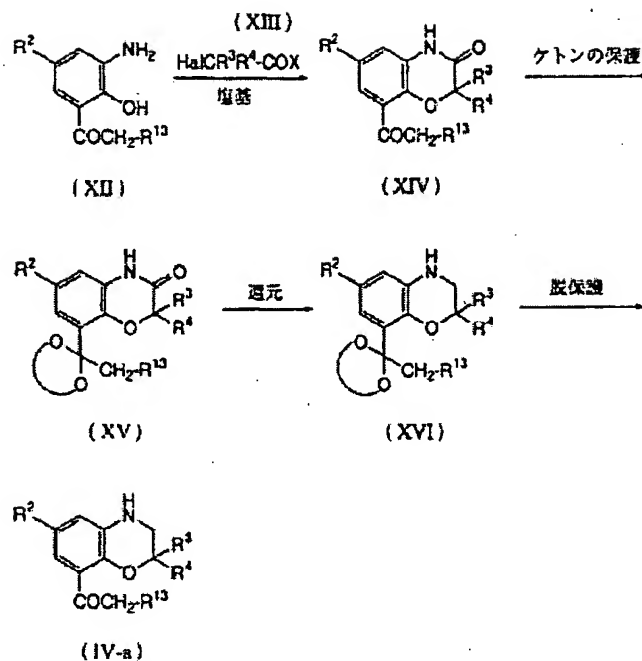
リウム第3級ブトキシド、水素化ナトリウムなどがあげられ、特に水素化ナトリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常-20~100℃、好ましくは0~30℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常10分~24時間、好ましくは5~10時間である。

【0054】以下、方法6~方法14に中間体化合物の合成法を示す。

方法6：化合物(1V)において、R1が水素である化合物は下記の方法により製造される。

【0055】

【化12】



【0056】(式中、基
【0057】

【化13】



【0058】はジメチルアセタール、1, 3-ジオキソラン、1, 3-ジオキサソ、5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサソなどのアセタールを示し、×は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、水酸基、メチル、エチルなどのアルキルなどを示し、他の記号は前記と同様である。

すなわち、化合物(IV-a)は化合物(XII)を適当な溶媒中、塩基の存在下で化合物(XIII)と反応させた後、必要に応じて縮合剤または塩基を用いて開環させ、ケトン保護した後、還元剤で還元し、脱保護することにより製造することができる。

【0059】化合物(XIII)との反応に用いられる溶媒としては、水、アセトン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサソ、ジメチルホルムアミドまたはその混合物などがあげられ、特に水-クロロホルムの混合物が好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどがあげられ、特に

炭酸水素ナトリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常-20~50℃、好ましくは-10~10℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常10分~12時間、好ましくは30分~3時間である。

【0060】開環反応には溶媒を用いてもよく、そのような溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサソ、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられ、特にジメチルホルムアミドが好ましい。必要に応じて使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、N-メチル-2-クロロピリジニウムアイオダイドなどがあげられる。必要に応じて用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどがあげられ、特に炭酸カリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0~120℃、好ましくは50~80℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは5~12時間である。

【0061】ケトンの保護には溶媒を用いてもよく、そのような溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレンなどがあげ

られ、特にトルエンが好ましい。ケトンの保護にはエチレングリコール、1, 3-プロパンジオール、2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオールなどのジオール、メタノール、エタノールなどのアルコールなどが使用され、特に2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオールが好ましい。また、反応を促進させるために酸触媒を用いてもよく、そのような酸触媒としては、硫酸、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、オキシ塩化リン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、シュウ酸などがあげられ、特にパラトルエンスルホン酸が好ましい。さらに、必要に応じて水分離器 (Dean-Stark装置など) あるいは脱水剤 (オルトエステル、モレキュラーシーブなど) などを用いてもよい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは8~12時間である。

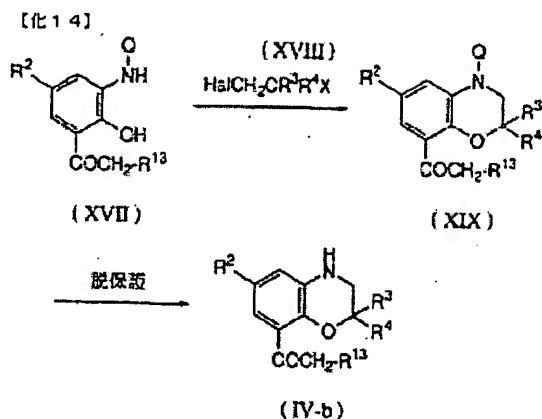
【0062】還元反応に用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウム リチウム、ジボランなどがあげられ、特にジボランが好ましい。溶

媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンなどがあげられ、特にテトラヒドロフランが好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは2~5時間である。

【0063】脱保護は必要に応じて水溶液中、酸性条件下で行われ、用いられる酸としては酢酸、塩酸、硫酸、シュウ酸など、好ましくは酢酸であり、特に酢酸を用いて水溶液中で行うのが好ましい。反応温度は通常0~100℃、好ましくは20~60℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常30分~8時間、好ましくは1~3時間である。

方法7: 化合物 (I V) において、R1 が水素である化合物は、下記の方法により製造することができる。

【0064】



【0065】(式中、Xは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを、Qはアセチル、ベンゾイルなどのアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同義である。) すなわち、化合物 (IV-b) は化合物 (XVII) を適当な溶媒中、塩基の存在下で化合物 (XVIII) と反応させて開環した後、脱保護することにより製造される。

【0066】化合物 (XVII) との反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられ、特にジメチルホルムアミドが好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどがあげられ、特に炭酸カリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類

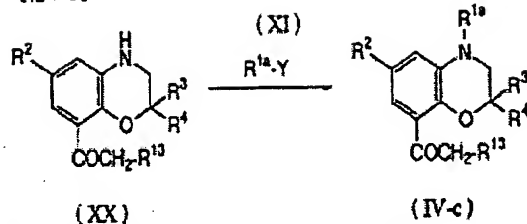
により異なるが、通常0~120℃、好ましくは50~80℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは5~12時間である。

【0067】脱保護は酸 (塩酸など) またはアルカリ (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど、好ましくは水酸化ナトリウム) を用いて行われる。また、溶媒を用いてもよく、そのような溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはその混合物などがあげられ、特にエタノールが好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは2~5時間である。

方法8: 化合物 (I V) において、R1 が水素以外の基を有する化合物は、下記の方法で製造することができる。

【0068】

【化15】



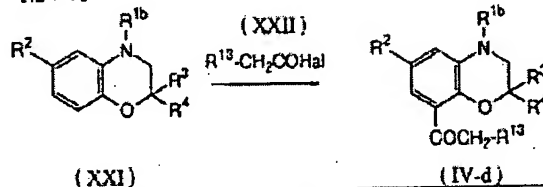
【0069】(式中、各記号は前記と同様である。)
すなわち、化合物(XX)を適当な溶媒中、塩基の存在下で化合物(XI)と反応させることにより製造される。本反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられ、特にジメチルホルムアミドが好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、カリウ

ム、第3級ブトキシドなどがあげられ、特に水素化ナトリウム、炭酸カリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常-20~100℃、好ましくは0~30℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常10分~24時間、好ましくは5~10時間である。

方法9:化合物(IV)において、R1が水素、アルキルである化合物は下記の方法により製造することができる。

【0070】

【化16】



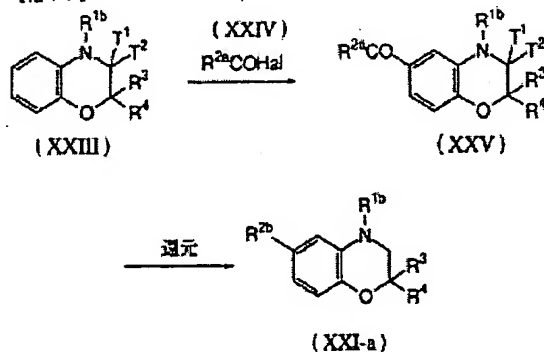
【0071】(式中、R1bは水素、アルキルなどを示し、他の記号は前記と同様である。)
すなわち、化合物(XXI)を適当な溶媒中、触媒の存在下で化合物(XXII)とフリーデル・クラフツ反応に付すことにより製造される。本反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、二硫化炭素、ニトロベンゼンなどがあげられ、特に塩化メチレンが好ましい。用いられる触媒としては、塩化アルミニウム、塩化第一鉄、塩化第二鉄、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二銅、塩化

亜鉛などのルイス酸があげられ、特に塩化アルミニウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0~100℃、好ましくは30~60℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは2~5時間である。

方法10:化合物(XXI)において、R2がアルキルである化合物は、下記の経路により製造することができる。

【0072】

【化17】



【0073】(式中、T1、T2はそれぞれ水素あるいは一価になって酸素原子を、R2aは炭素数1～5個のアルキル(前記と同義)を、R2bは炭素数1～5個のアルキル(前記と同義)を示し、他の記号は前記と同義である。)

すなわち、化合物(XXI-e)は、化合物(XXI-I)を適当な溶媒中、触媒の存在下、化合物(XXI-V)とフリーデル・クラフツ反応に付することにより化合物(XXV)とし、さらにこれを還元することにより製造される。

【0074】化合物(XXIV)との反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、二硫化炭素、ニトロベンゼンなどがあげられ、特に塩化メチレンが好ましい。用いられる触媒としては、塩化アルミニウム、塩化第一鉄、塩化第二鉄、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二銀、塩化亜鉛などのルイス酸があげられ、特に塩化アルミニウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0～100℃、好ましくは30～60℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1～24時間、好ましくは2～5時間である。

【0075】還元反応に用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボランなどがあげられ、特に水素化アルミニウムリチウムが好ましい。還元反応は溶媒中で行われ、そのよう

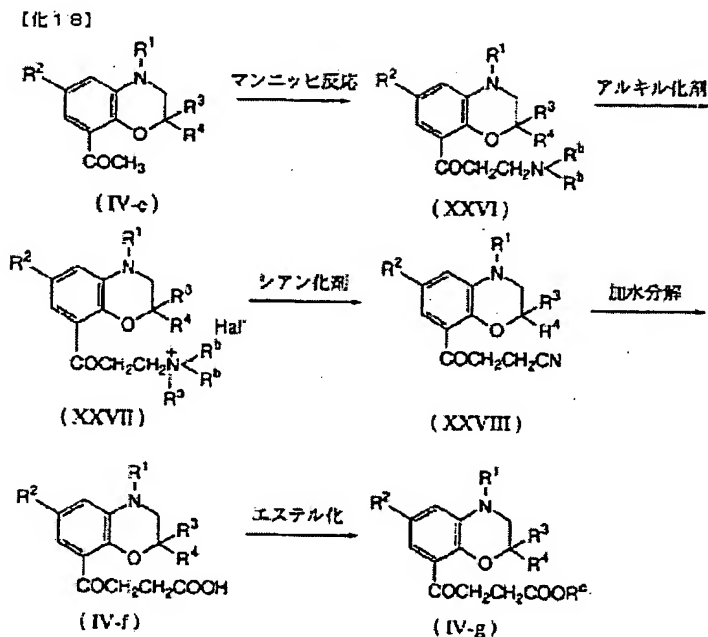
な溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンなどがあげられ、特にテトラヒドロフランが好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1～24時間、好ましくは1～5時間である。

方法11: 化合物(IV)において、R2が水素である化合物は、R2がハロゲンである化合物を適当な溶媒中、水素雰囲気下、アルカリの存在下で触媒を用いて還元することにより製造される。

【0076】用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、水、酢酸エチルなどがあげられ、特にエタノールが好ましい。用いるアルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどがあげられ、特に水酸化ナトリウムが好ましい。用いる触媒としては、パラジウム炭素、パラジウム、白金、ロジウム、ランーニッケルなどがあげられ、特にパラジウム炭素が好ましい。反応温度としては室温が好ましく、反応時間は1～24時間、好ましくは2～5時間である。

方法12: 化合物(IV)において、R14が特にカルボキシメチル、アルコキシカルボニルメチルである化合物は、以下の方法により製造することができる。

【0077】



【0078】(式中、Rb、Rcはそれぞれメチル、エチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

すなわち、化合物(IV-e)は、化合物(IV-a)を適当な溶媒中、ホルムアルデヒド、第2級アミンと反応させ(マンニッヒ反応)、化合物(XXVI)とし、

これを適当な溶媒中、アルキル化剤と反応させて化合物 (XXVI) とする。次いで、適当な溶媒中、シアン化剤と反応させ、化合物 (XXVII) とした後加水分解を行い、さらに、適当な溶媒中、エステル化することにより製造される。

【0079】マンニッヒ反応に用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸、無水酢酸などがあげられ、特に無水酢酸が好ましい。用いられる第2級アミンとしては、ジメチルアミン、ジエチルアミンなどがあげられ、特にジメチルアミンが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0~100℃、好ましくは50~80℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは2~5時間である。

【0080】化合物 (XXVI) とアルキル化剤との反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられ、特にアセトンが好ましい。用いられるアルキル化剤としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化メチル、臭化エチルなどのハロゲン化アルキルであり、特にヨウ化メチルが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常-20~50℃、好ましくは-10~10℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは30分~3時間である。

【0081】シアン化剤との反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ニトロメタン、N-メチルピロリドンなどがあげられ、特にメタノールが好ましい。用いられるシアン化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどがあげられ、特にシアン化カリウムが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常

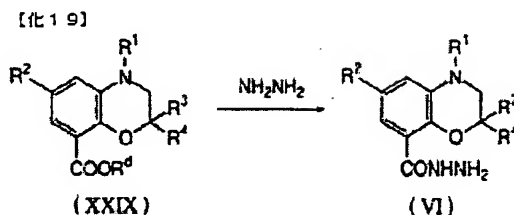
0~100℃、好ましくは30~50℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~48時間、好ましくは2~5時間である。

【0082】加水分解には溶媒を使用してもよく、そのような溶媒としては水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、酢酸、ギ酸などがあげられ、特に酢酸が好ましい。加水分解には塩酸、硫酸などの鉱酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが使用され、特に塩酸が好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~12時間、好ましくは1~3時間である。

【0083】化合物 (IV-i) のエステル化には、塩化チオニル法、酸酸塩存在下でアルコールと反応させる方法、塩基存在下でアルキル化剤と反応させる方法、ジアゾメタンによるメチル化法などがあり、好ましくは塩基存在下でアルキル化剤と反応させる方法である。本反応で用いられるアルキル化剤としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピルなどのハロゲン化アルキルであり、特にヨウ化メチル、ヨウ化エチルが好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどがあげられ、特に炭酸カリウムが好ましい。アルキル化剤との反応には溶媒を用いてもよく、そのような溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられ、特にジメチルホルムアミドが好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0~100℃、好ましくは40~60℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1~24時間、好ましくは1~3時間である。

方法13: 化合物 (VI) は以下の方法により製造することができる。

【0084】

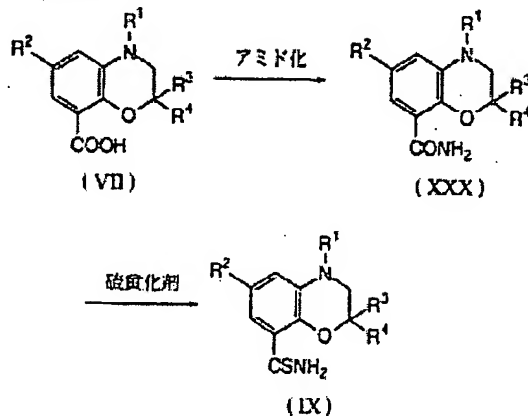


【0085】(式中、R_dはメチル、エチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同様である。) すなわち、化合物 (VI) は、化合物 (XXIX) を適当な溶媒中、ヒドラジンと反応させることにより製造される。

【0086】本反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられ、特にエタノールが好ましい。反応温度は

用いる溶媒の種類により異なるが、通常0～100℃、好ましくは用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1～48時間、好ましくは20～24時間である。なお、用いられる化合物(XX)は、特開平2-28182号公報に記載の方法に

【化20】



【0088】(式中、各記号は前記と同様である。)すなわち、化合物(IX)は化合物(VII)を適当な溶媒中、必要によりカルボキシの反応性誘導体とした後アミンと反応させ、化合物(XXX)とした後、硫黄化剤と処理することにより製造される。

【0089】アミド化反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリルなどがあげられ、特にテトラヒドロフランが好ましい。カルボキシの反応性誘導体の合成は、塩基の存在下でハロゲン化剤あるいはクロロギ酸エステル類を反応させるか、または縮合剤を用いることにより行われる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどがあげられ、特にトリエチルアミンが好ましい。用いられるハロゲン化剤としては、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リンなどがあげられる。用いられるクロロギ酸エステル類としては、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸プロピル、クロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸ブチル、クロロギ酸イソブチルなどがあげられ、特にクロロギ酸イソブチルが好ましい。用いられる縮合剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、N-メチル-2-クロロピリジニウム アイオダイドなどがあげられる。用いられるアミンとしては、アンモニア水、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、尿素などがあげられ、特にアンモニア水が好ましい。反応温度は用いる溶媒の種類により異なるが、通常0～100℃、好まし

くは室温であり、反応時間は反応温度などにより異なる

が、通常1～24時間、好ましくは5～10時間である。

【0087】

【0090】硫黄化反応に用いられる硫黄化剤として

は、七硫化四リン、五硫化二リン、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン(Lawesson)試薬)などがあげられ、特に五硫化二リンが好ましい。本反応では溶媒を用いてもよく、そのような溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルなどがあげられ、特にクロロホルムが好ましい。反応温度は通常0℃から用いる溶媒の沸点であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常1～24時間、好ましくは2～6時間である。

【0091】本発明化合物中、置換基としてカルボキシを有する化合物は、対応するアルコキシカルボニルを常法により加水分解することにより製造される。置換基として水酸基を有する化合物は、対応するアルコキシを三臭化ホウ素と常法により処理することにより、あるいは対応するアシルオキシを常法により加水分解することにより製造される。置換基としてアルコキシを有する化合物は、対応する水酸基をアルキルハライド(ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化ブチルなど)と常法により処理することにより、あるいは金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど)とエステル交換することにより製造される。置換基としてヒドロキシメチルを有する化合物は、対応するカルボキシを必要に応じてそ

の反応性誘導体とした後、水素化ホウ素ナトリウム、ジボランなどの還元剤を用いることにより製造される。置換基としてケトンを含む化合物は、対応するケタールを酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸などの酸性条件下で加水分解することにより製造される。

【0092】このようにして得られた一般式(1)の化合物は、再結晶、クロマトグラフィーなどそれ自体公知の方法により、反応混合物から分離、精製することができる。本発明の一般式(1)の化合物およびその製薬上許容し得る塩に不斉炭素が存在する場合、通常ラセミ体として製造されるが、これらは分別再結晶またはクロマトグラフィーなどの常法により光学異性体に光学分割することができる。また、光学活性な原料化合物を用いて光学異性体を製造することもできる。さらに、不斉炭素を2個有する化合物は、個々のジアステレオ異性体またはその混合物として得られるが、個々のジアステレオ異性体は分別再結晶またはクロマトグラフィーなどの常法によって分離することができる。本発明化合物に幾何異性体が存在する場合、シス-トランス異性体が存在するが、これらはシス体またはトランス体の原料化合物を用いて製造することができる。それらの混合物として得た場合には、分別再結晶またはクロマトグラフィーなどの常法により処理することによってシス体、トランス体に分離できる。

【0093】

【作用および発明の効果】本発明の化合物およびそれらの塩は下記試験で示されるように、PLA2阻害作用、IL-1産生抑制作用およびカラゲニン浮腫抑制作用を有し、アトピー性疾患などのアレルギー性疾患、気管支喘息、関節炎、肺炎などを含む各種炎症性疾患、虚血性血管障害、敗血症の治療および予防のための医薬とし

て有用である。

【0094】以下に試験例を示す。

試験例1：PLA2阻害活性（ラット炎症性PLA2を用いた試験方法）

PLA2源として、ラット炎症性PLA2（11型）の部分精製品を用いた。塩化カルシウム、トリス-塩酸緩衝液（pH7.5）がそれぞれ4mM、100mMの最終濃度になるように調整した液に上記酵素溶液（0.02ml）と、予め調整した被験液（最終濃度が0.5mMおよび0.1mMからなる）を0.02ml加え、全量を240μlとし、37℃で1時間プレインキュベーションした。

【0095】次に、1試験当たり0.85nmol（0.045μCi）の1-アシル-2-（1-14C）アラキドニル-L-3-ホスファチジルエタノールアミン（アマシャム社製）を含むホスファチジルエタノールアミン（最終濃度0.1mM）を0.01ml加え、37℃で20分間インキュベートした。2mlのドール（Dolles）試薬を加えて反応を停止させ、遊離したアラキドン酸を抽出するためのn-ヘプタン（1ml）と水（1.5ml）を加え、30秒間ボルテクスミキサーで撹拌した。2000rpm、10分間遠心後、上層（1ml）を2mlのn-ヘプタンと150mgのケイ酸の入った試験管に移し、ボルテクスミキサーで40秒間撹拌し、室温下、2000回転/分、10分間遠心した。上清（1ml）をバイアル瓶に取り、ACS-2（アマシャム社製）を3ml加え、液体シンチレーションカウンタで測定した。試験は1群2バイアルで行った。

【0096】PLA2阻害率は、次式により計算した。

【0097】

【数1】

$$PLA_2阻害率(\%) = 1 - \frac{\frac{\text{薬物群の放射活性 (dpm)} - \text{酵素非添加群の放射活性 (dpm)}}{\text{溶媒群の放射活性 (dpm)} - \text{酵素非添加群の放射活性 (dpm)}}}{\frac{\text{薬物群の放射活性 (dpm)} - \text{酵素非添加群の放射活性 (dpm)}}{\text{溶媒群の放射活性 (dpm)} - \text{酵素非添加群の放射活性 (dpm)}}} \times 100$$

【0098】上記試験例により測定した本発明化合物1

0μMでのPLA2阻害率を表1に示す。

表 1

実施例 No.	PLA2 阻害率 (%)
実施例 6	37
実施例 11	37
実施例 13	68

本発明の化合物またはその製薬上許容し得る塩を医薬として用いる場合、通常、それ自体または製薬上許容され得る担体、賦形剤、増量剤、希釈剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、パッカ、丸剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、経口用液剤（シロップ剤を含む）、注射剤、吸入剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏、経皮

用貼付剤、経粘膜用貼付剤（例えば口腔内貼付剤）、経粘膜用液剤（例えば経鼻用液剤）などの医薬組成物の経口または非経口的に患者に投与されうる。製薬上許容され得る担体、賦形剤、増量剤、希釈剤、その他の添加剤としては、固体または液体状の非毒性医薬用物質があげられる。これらの例としては、例えば乳糖、ステ

アリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールまたはその他常用のものが例示される。本発明化合物の投与量は、選択する化合物、患者の疾患、症状、体重、年齢、性別、投与方法などにより変わらうが、通常経口で成人一日当たり1~2000mg、好ましくは10~300mgであり、これを1日1回または2~4回にわけて投与される。

【0099】

【実施例】以下、参考例および実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

参考例1

6-アセチル-2-アミノ-4-クロロフェノール34gをクロロホルム500ml、炭酸カリウム47g、水100mlに加え、0℃で攪拌下、塩化アセチル22mlを滴下した。クロロホルムで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥することにより、6-アセチル-2-アセチルアミノ-4-クロロフェノール24gを得た。融点102~105℃

参考例2

6-アセチル-2-アセチルアミノ-4-クロロフェノール24gをジメチルホルムアミド500mlに加え、炭酸カリウム29gを加え、ジブモエタン18mlを同温で滴下し、70℃で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、6-クロロ-4,8-ジアセチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン24gを得た。融点68~71℃

参考例3

4,8-ジアセチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン60gにエタノール200ml、1N水酸化ナトリウム600mlを加え、2時間加熱還流した。氷を加えて析出した結晶を濾取することにより、8-アセチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン40gを得た。
1H-NMR(CDC13, ppm) δ:2.54(3H, s), 3.42(2H, t), 4.28(2H, t), 7.6, 6.62(1H, d), 6.99(1H, d)

参考例4

8-アセチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン2.1gをクロロホルム40mlに加え、炭酸カリウム2.8gを加えた。塩化ベンゾイル2.0gを滴下し、室温で8時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、8-アセチル-4-ベンゾイル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン2.3gを得た。融点145℃

参考例5

ジメチルホルムアミド500mlを0℃で攪拌下、水素化ナトリウム0.69g、6-クロロ-8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-b)チアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン2.1gを加え、60℃で30分攪拌した。0℃で攪拌下、塩化3-アセトキシ-4-メトキシシナモイル5.5gを加えた。室温で2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、4-(3-アセトキシ-4-メトキシシナモイル)-6-クロロ-8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-b)チアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを油状物として得た。この油状物は精製することなく次の反応に用いた。

参考例6

6-クロロ-8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-b)チアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン2.0gを出発原料として、塩化4-アセトキシ-3-メトキシシナモイル5.1gと参考例5と同様に行い、4-(4-アセトキシ-3-メトキシシナモイル)-6-クロロ-8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-b)チアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを油状物として得た。この油状物は精製することなく次の反応に用いた。

参考例7

6-クロロ-8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-b)チアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン2.0gを出発原料として、塩化4-アセトキシ-3,5-ジメトキシシナモイル5.1gと参考例5と同様に行い、4-(4-アセトキシ-3,5-ジメトキシシナモイル)-6-クロロ-8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-b)チアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを油状物として得た。この油状物は精製することなく次の反応に用いた。

参考例8

6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸68gにテトラヒドロフラン600ml、トリエチルアミン40gを加えて-15℃に冷却下、クロロギ酸イソブチル41gを滴下し、23%アンモニア水200mlを加え、室温で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボキシアミド23gを得た。融点218~222℃

参考例9

6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキシアミド23gにクロロホルム500ml、五硫化二リン11gを加え、4時間遠流撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボチオアミド12gを得た。融点179℃(分解)

実施例1

6-クロロ-4, 8-ジアセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1.5gをクロロホルム50mlに加え、40℃で撹拌下臭素0.94gを滴下した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にエタノール50ml、チオウレア0.45gを加え8時間遠流撹拌した。放冷後、結晶を濾取することにより、4-アセチル-8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩1.0gを得た。融点233~235℃

実施例2

6-クロロ-4, 8-ジアセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1.5gを出発原料として、1-アミノチオウレア0.70gを用いて実施例1と同様に行い、4-アセチル-6-クロロ-8-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩1.0gを得た。融点200~205℃

実施例3

6-クロロ-4, 8-ジアセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1.5gを出発原料として、エチレンチオウレア0.6gを用いて実施例1と同様に行い、4-アセチル-6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩1.2gを得た。融点223℃(分解)

実施例4

6-クロロ-4, 8-ジアセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン30gにクロロホルム300mlを加え、40℃で撹拌下臭素1.9gを滴下した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にエタノール60ml、1N塩酸300mlを加え、2時間加熱遠流した。氷水で冷却後、2N水酸化ナトリウムでアルカリ性(pH9~10)にした。析出した結晶を濾取して乾燥した後、エタノール450ml、エチレンチオウレア16gを加え8時間遠流撹拌した。放冷後、結晶を濾取し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-

ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩53gを得た。融点250℃(分解)

実施例5

8-アセチル-4-ベンゾイル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1.5gを出発原料として、エチレンチオウレア0.51gを用いて実施例1と同様に行い、4-ベンゾイル-6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩1.3gを得た。融点235~237℃

実施例6

ジメチルホルムアミド50mlを0℃で撹拌下、水素化ナトリウム0.33g、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1gを加え、60℃で30分撹拌した。0℃で撹拌下、塩化シンナモイル0.62gを加えた。室温で2時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、20%塩酸-エタノールで処理することにより、6-クロロ-4-シンナモイル-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩0.54gを得た。融点175~177℃

実施例7

6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1.0gを出発原料として、塩化4-メチルスルホニルシンナモイル2.3gを用いて実施例6と同様に行い、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-4-(4-メチルスルホニルシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩0.11gを得た。融点210~213℃

実施例8

6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン0.7gを出発原料として、塩化3, 4-ジメトキシシンナモイル1.2gを用いて実施例6と同様に行い、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-4-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩1.0gを得た。融点163~165℃(分解)

実施例9

6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2

H-1, 4-ベンゾオキサジン2gを出発原料として、塩化3-メトキシシンナモイル4.0gを用いて実施例6と同様に行い、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3-メトキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩1.3gを得た。1H-NMR(DMSO-d₆, ppm) δ: 3.78(3H, s), 3.96-4.48(8H, m), 6.82-7.96(9H, m)

実施例10

6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1.5gを出発原料として、塩化4-メトキシシンナモイル3.9gを用いて実施例6と同様に行い、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(4-メトキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩0.62gを得た。融点249~253℃(分解)

実施例11

6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン2gを出発原料として、塩化3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオンイル4.7gを用いて実施例6と同様に行い、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオンイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩2.0gを得た。融点195~198℃

実施例12

4-(3-アセトキシ-4-メトキシシンナモイル)-6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン3.4gをメタノール50mlに加え、0℃で攪拌下、28%ナトリウムメトキシド1.3gを滴下し、室温で30分攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製することにより、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン0.27gを得た。融点227~229℃

以下、実施例12と同様にして下記の化合物が製造される。

(13) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、融点232

~235℃

(14) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、融点145~148℃

実施例15

6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩1gをジクロロエタン20mlに加え、0℃で攪拌下、三臭化ホウ素2.9gを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に氷を加え、1N水酸化ナトリウムで弱アルカリ性(pH7~8)にし、析出した結晶を濾取することにより、6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3, 4-ジヒドロキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩0.71gを得た。融点265℃(分解)

以下、実施例15と同様にして下記の化合物が製造される。

(16) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3-ヒドロキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩、融点257℃(分解)

(17) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(4-ヒドロキシシンナモイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン塩酸塩、1H-NMR(DMSO-d₆, ppm) δ: 3.96-4.50(8H, m), 6.72-7.96(9H, m), 10.08(1H, br)

(18) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオンイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン臭化水素酸塩、1H-NMR(DMSO-d₆, ppm) δ: 2.58-2.90(4H, m), 3.98(2H, t), 4.28(6H, m), 6.35-7.22(6H, m), 8.60(2H, br)

実施例19

6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボチオアミド2.4gにエタノール50ml、2-ブロモ-3-フェニル-3-オキソプロピオン酸エチル2.7gを加え4時間還流攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に0.5M炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製することにより、2-(6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-イ

ル) - 4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチル
0.61gを得た。融点210~211℃

実施例20

6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボチオアミド2.
4gを出発原料として、3-ブロモ-4-フェニル-4-
オキソ酪酸エチル2.9gを用いて実施例19と同様
に行い、2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒ
ドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-
4-フェニルチアゾール-5-酢酸エチル1.7gを得
た。融点118~120℃

実施例21

6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボチオアミド2.
5gを出発原料として、2-プロモアセトフェノン2.
0gを用いて実施例19と同様に行い、6-クロロ-4-
メチル-8-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-
3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
0.25gを得た。融点200℃

実施例22

6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボチオアミド2.
4gを出発原料として、2-クロロ-3-オキソ酪酸エ
チル1.6gを用いて実施例19と同様に行い、2-
(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-メチルチ
アゾール-5-カルボン酸エチル1.4gを得た。融点
165~166℃

実施例23

6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボチオアミド2.
4gを出発原料として、4-クロロ-3-オキソ酪酸エ
チル1.6gを用いて実施例19と同様に行い、2-
(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)チアゾール-5-
酢酸エチル0.8gを得た。融点71~72℃

実施例24

2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-フェ
ニルチアゾール-5-酢酸エチル1.1gにエタノール
50ml、2N水酸化ナトリウム2mlを加え、1時間
還流撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を4
N塩酸で酸性にした。クロロホルムで抽出した後、減圧
濃縮することにより、2-(6-クロロ-4-メチル-
3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-
8-イル)-4-フェニルチアゾール-5-酢酸0.5
6gを得た。融点238℃(分解)

以下、同様にして下記の化合物が製造される。

(25) 8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-
6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-

1,4-ベンゾオキサジン

(26) 8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-
6-クロロ-2,2,4-トリメチル-3,4-ジヒ
ドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

(27) 8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-
6-クロロ-2-エチル-4-メチル-3,4-ジヒ
ドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

(28) 8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-
6-クロロ-4-メチル-2-プロピル-3,4-ジ
ヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

(29) 8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-
6-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
1,4-ベンゾオキサジン

(30) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-
b)チアゾール-3-イル)-6-ヒドロキシ-4-メ
チル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサ
ジン

(31) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-
b)チアゾール-3-イル)-4-メチル-6-フェ
ノキシメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベン
ゾオキサジン

(32) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-
b)チアゾール-3-イル)-6-ヘキシルオキシ-4-
メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオ
キサジン

(33) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-
b)チアゾール-3-イル)-6-イソプロポキシ-4-
メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオ
キサジン

(34) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-
b)チアゾール-3-イル)-6-(N-アセチル-N-
ヘキシル)アミノ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-
2H-1,4-ベンゾオキサジン

(35) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-
b)チアゾール-3-イル)-6-(N-アセチル-N-
フェノキシメチル)アミノ-4-メチル-3,4-ジ
ヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

(36) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ(2,1-
b)チアゾール-3-イル)-6-ヘキシル-4-メ
チル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサ
ジン

(37) 4-アセチル-8-(2-アミノチアゾール-
4-イル)-6-クロロ-2,2-ジメチル-3,4-
ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

(38) 4-アセチル-6-クロロ-2,2-ジメ
チル-8-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)-
3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

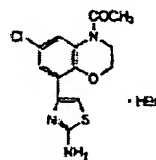
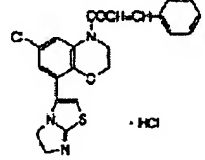
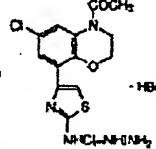
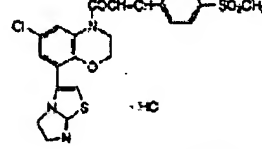
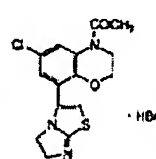
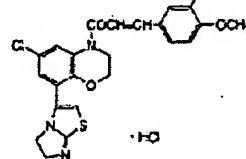
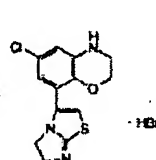
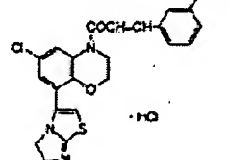
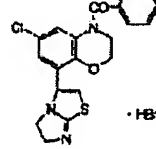
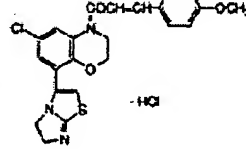
(39) 4-アセチル-6-クロロ-8-(5,6-
ジヒドロイミダゾ(2,1-b)チアゾール-3-イ
ル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-

1, 4-ベンゾオキサジン
 (40) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-メチル
 チアゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンゾオキサジン
 (41) 6-クロロ-8-(2-ヒドラジノチアゾ
 ル-4-イル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンゾオキサジン
 (42) 6-クロロ-4-メチル-8-(3-メチル
 -2-メチルイミノ-4-チアゾリン-4-イル)-
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (43) 6-クロロ-4-メチル-8-(3-フェニ
 ル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン-4-イル)-
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (44) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-ベンゾ
 イルアミノチアゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ
 -2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (45) 6-クロロ-8-(2-(2-ジエチルアミ
 ノエチル)アミノチアゾール-4-イル)-4-メチル
 -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (46) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-(1-
 メチル-4-ビペリジル)アミノチアゾール-4-イ
 ル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ
 ジン
 (47) 4-アセチル-6-クロロ-8-(2-メチ
 ルチアゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンゾオキサジン
 (48) 4-アセチル-6-クロロ-8-(2-ヒド
 ラジノチアゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2
 H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (49) 4-アセチル-6-クロロ-8-(3-メチ
 ル-2-メチルイミノ-4-チアゾリン-4-イル)-
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (50) 4-アセチル-6-クロロ-8-(3-フェ
 ニル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン-4-イ
 ル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ
 ジン
 (51) 4-アセチル-6-クロロ-8-(2-ベン
 ゾイルアミノチアゾール-4-イル)-3, 4-ジヒド
 ロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (52) 4-アセチル-6-クロロ-8-(2-(2-
 ジエチルアミノエチル)アミノチアゾール-4-イ
 ル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ
 ジン
 (53) 4-アセチル-6-クロロ-8-(2-(1-
 -メチル-4-ビペリジル)アミノチアゾール-4-イ
 ル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ
 ジン
 (54) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダ
 ゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-ヘキシ
 ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジ

ン
 (55) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダ
 ゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-ヘプタ
 ノイル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキ
 サジン
 (56) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダ
 ゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(2-
 フェノキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-
 -ベンゾオキサジン
 (57) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダ
 ゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(3-
 フェノキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
 4-ベンゾオキサジン
 (58) 3-(6-クロロ-4-(3-フェノキシプ
 ロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオ
 キサジン-8-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ
 (2, 1-b)チアゾール-2-酢酸エチル
 (59) 6-クロロ-8-(5, 6-ジヒドロイミダ
 ゾ(2, 1-b)チアゾール-3-イル)-4-(4-
 メトキシベンゾイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
 4-ベンゾオキサジン
 (60) 8-(5, 6-ジヒドロイミダゾ(2, 1-
 b)チアゾール-3-イル)-4-メチル-3, 4-ジ
 ヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (61) 6-クロロ-8-(2-エチルアミノチアゾ
 ル-4-イル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2
 H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (62) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-(4-
 ビペリジル)アミノチアゾール-4-イル)-3, 4-
 ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (63) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-(1-
 (2-フェネチル)-4-ビペリジル)アミノチアゾ
 ル-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン
 ゾオキサジン
 (64) 8-(2-アリルアミノチアゾール-4-イ
 ル)-6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2
 H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (65) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-フェニ
 ルアミノチアゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-
 2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (66) 6-クロロ-8-(2-(4-メトキシフェ
 ニル)アミノチアゾール-4-イル)-4-メチル-
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (67) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-(2-
 フェネチル)アミノチアゾール-4-イル)-3, 4-
 ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 (68) 6-クロロ-8-(2-(2-(3, 4-ジ
 ヒドロキシフェニル)エチル)アミノチアゾール-4-
 イル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-
 -ベンゾオキサジン

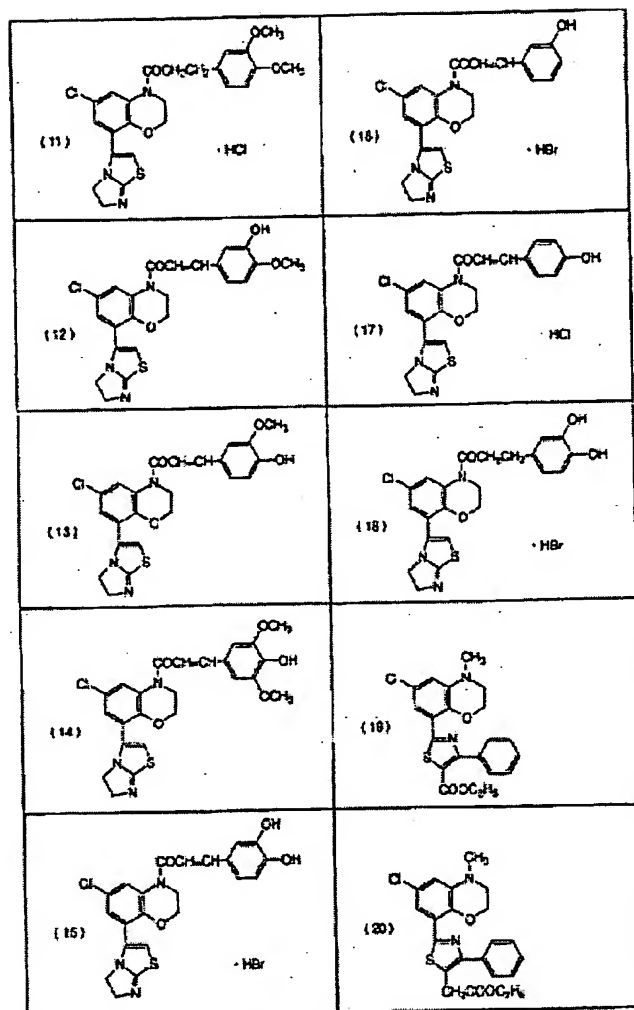
(69) 8-(2-(4-メトキシベンゾイル)アミノチアゾール-4-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
 (70) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-(3-モルホリノプロピル)アミノチアゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
 (71) 6-クロロ-4-メチル-8-(2-(3-(4-メチルピペリジノ)プロピル)アミノチアゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
 (72) 6-クロロ-8-(3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)イミノ-4-チアゾリン-4-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
 (73) 6-クロロ-8-(6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-3-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
 (74) 3-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボン酸
 (75) 3-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-酢酸
 (76) 3-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル
 (77) 6-クロロ-4-メチル-8-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

(78) 2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸エチル
 (79) 2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-メチルイミダゾール-5-カルボン酸エチル
 (80) 2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸
 (81) 2-(4-アセチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸
 (82) 2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸
 (83) 2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-メチルイミダゾール-5-カルボン酸
 (84) 6-クロロ-4-メチル-8-(5-ヒドロキシメチル-4-メチルオキサゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
 (85) 2-(6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-5-酢酸
 (86) 8-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル)-4-メチル-6-(3-フェノキシプロポキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン
 上記実施例の構造式を一覧表にして示す。なお、カッコ内の数字は実施例番号を示す。
 【0100】
 【化21】

<p>(1)</p>  <p>·HBr</p>	<p>(6)</p>  <p>·HCl</p>
<p>(2)</p>  <p>·HBr</p>	<p>(7)</p>  <p>·HCl</p>
<p>(3)</p>  <p>·HBr</p>	<p>(8)</p>  <p>·HCl</p>
<p>(4)</p>  <p>·HBr</p>	<p>(9)</p>  <p>·HCl</p>
<p>(5)</p>  <p>·HBr</p>	<p>(10)</p>  <p>·HCl</p>

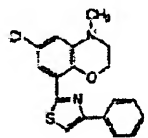
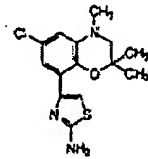
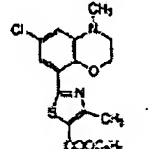
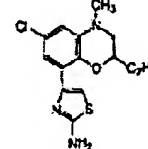
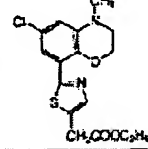
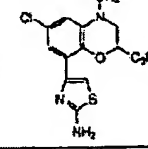
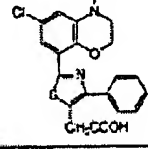
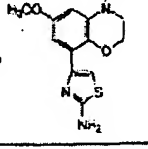
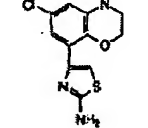
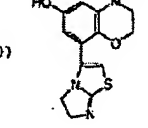
[0101]

[化22]



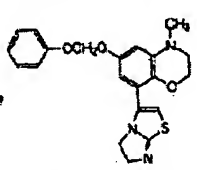
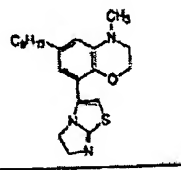
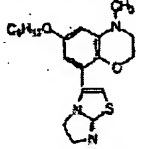
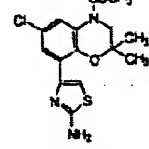
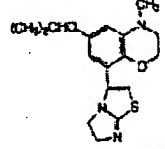
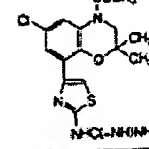
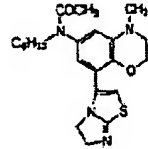
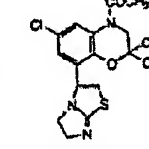
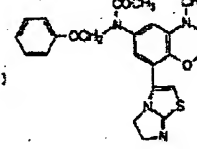
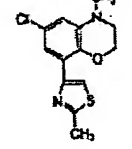
[0102]

[化23]

<p>(21)</p> 	<p>(26)</p> 
<p>(22)</p> 	<p>(27)</p> 
<p>(23)</p> 	<p>(28)</p> 
<p>(24)</p> 	<p>(29)</p> 
<p>(25)</p> 	<p>(30)</p> 

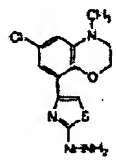
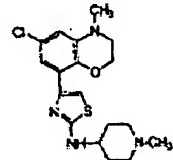
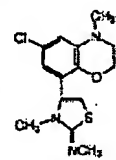
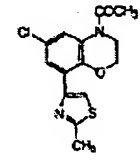
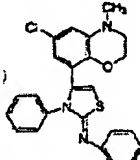
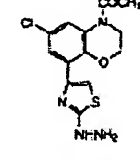
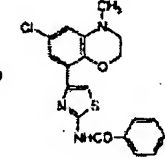
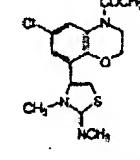
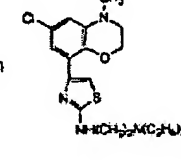
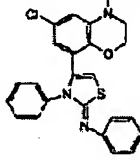
[0103]

[化24]

<p>(31)</p> 	<p>(36)</p> 
<p>(32)</p> 	<p>(37)</p> 
<p>(33)</p> 	<p>(38)</p> 
<p>(34)</p> 	<p>(39)</p> 
<p>(35)</p> 	<p>(40)</p> 

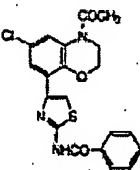
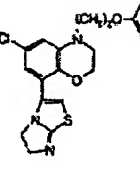
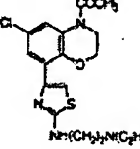
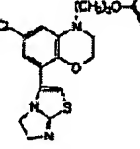
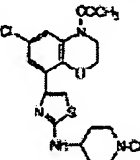
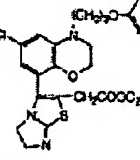
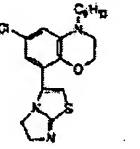
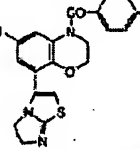
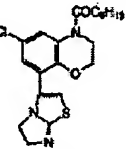
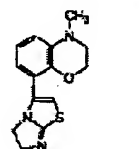
[0104]

[化25]

<p>(41)</p> 	<p>(46)</p> 
<p>(42)</p> 	<p>(47)</p> 
<p>(43)</p> 	<p>(48)</p> 
<p>(44)</p> 	<p>(49)</p> 
<p>(45)</p> 	<p>(50)</p> 

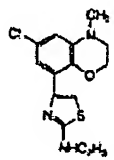
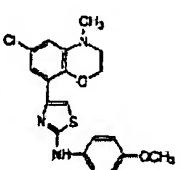
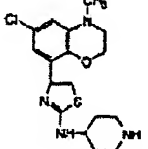
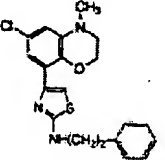
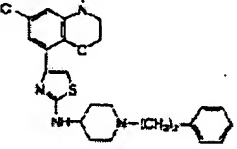
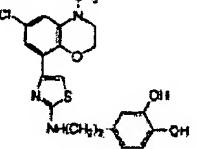
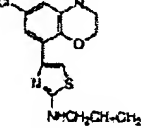
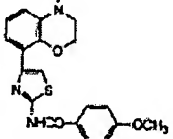
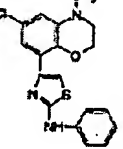
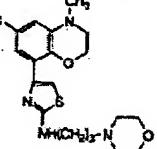
[0105]

[化26]

<p>(51)</p> 	<p>(56)</p> 
<p>(52)</p> 	<p>(57)</p> 
<p>(53)</p> 	<p>(58)</p> 
<p>(54)</p> 	<p>(59)</p> 
<p>(55)</p> 	<p>(60)</p> 

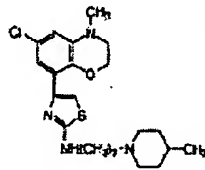
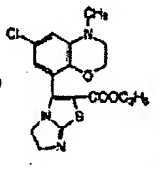
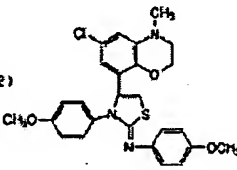
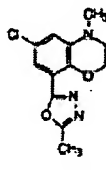
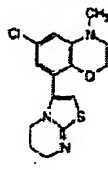
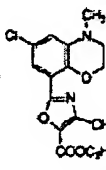
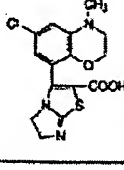
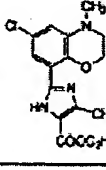
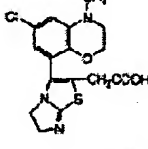
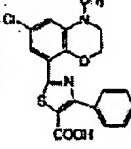
[0106]

[化27]

<p>(61)</p> 	<p>(68)</p> 
<p>(62)</p> 	<p>(67)</p> 
<p>(63)</p> 	<p>(65)</p> 
<p>(64)</p> 	<p>(69)</p> 
<p>(66)</p> 	<p>(70)</p> 

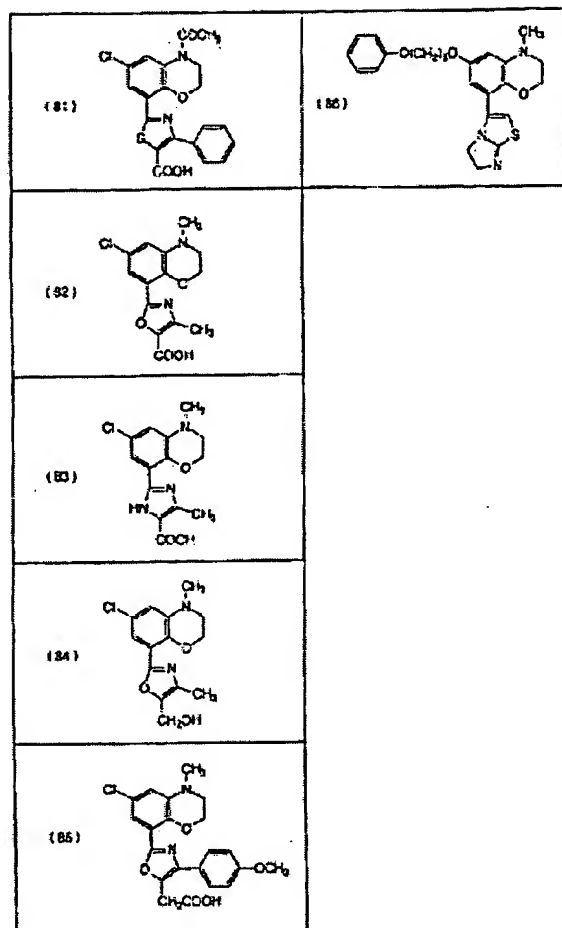
[0107]

[化28]

<p>(71)</p> 	<p>(76)</p> 
<p>(72)</p> 	<p>(77)</p> 
<p>(73)</p> 	<p>(78)</p> 
<p>(74)</p> 	<p>(79)</p> 
<p>(75)</p> 	<p>(80)</p> 

[0108]

[化29]



フロントページの続き

(51)Int.Cl.6
A61K 31/535

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C07D 417/04
513/04

265
331
355

/(C07D 413/04

265:36
271:06)
(C O 7 D 413/04
263:30
265:36)
(C O 7 D 413/04
249:08
265:36)
(C O 7 D 413/04
239:24
265:36)
(C O 7 D 417/04
265:36
277:20)

(72)発明者 寺澤 道夫
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
富製菓株式会社創業研究センター内

(72)発明者 岡本 均
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産
業株式会社医薬総合研究所内